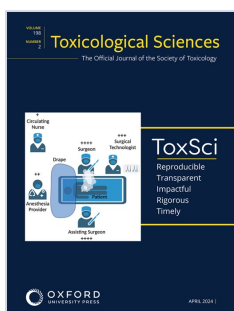


Browse issues

Year 2024

Issue Volume 198, Issue 2, April 2024, Pages 157–346

[Browse by volume](#)

Volume 198, Issue 2

April 2024

[Cover image](#)

ISSN 1096-6080

EISSN 1096-0929

[< Previous](#)

Volume 198, Issue 2, April 2024

CONTEMPORARY REVIEW

Surgical smoke and its components, effects, and mitigation: a contemporary review FREE

Ezer H Benaim and Ilona Jaspers

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 2, April 2024, Pages 157–168,<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae005>

エネルギーベースの手術器具は、多環芳香族炭化水素、揮発性有機化合物、粒子状物質、生存可能な微生物などの有害な副産物を含む手術煙を発生させる。研究環境は実験室から手術室に移行した。しかし、サンプラーの検出と配置の方法、手術された組織の多様性、および検査された手術の種類における著しい不均一性は、手術煙の検出レベルと組成にばらつきをもたらした。

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

地域の避難者による手術煙曝露を制限する州の規制は拡大していますが、まだ国の規制レベルに達していない。しかし、ほとんどの研究は、標準的に確立された限界を超えるレベルではなく、これらの有害な副産物の高濃度の比較的短いバーストを示している。このレビューでは、現在の研究の限界と支持されていない結論に焦点を当てると同時に、労働安全衛生局のガイドラインを改善するためにさらに焦点を当てる必要がある関心領域を示唆している。

[View article](#) [Supplementary data](#)

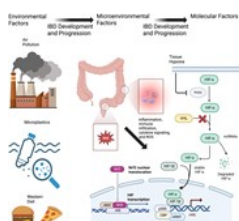
IN-DEPTH REVIEW

The emerging role of hypoxia and environmental factors in inflammatory bowel disease [Get access](#)

Luke B Villareal and Xiang Xue

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 2, April 2024, Pages 169–184,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae004>



Text

Graphical

炎症性腸疾患 (IBD) は消化管の炎症を特徴とする慢性の消耗性疾患である。広範な研究にもかかわらず、IBDの正確な原因は不明のままであり、有効な治療法の開発を妨げている。しかし、新たなエビデンスは、不十分な酸素供給から生じる状態である低酸素がIBDにおける腸の炎症と組織損傷に重要な役割を果たすことを示唆している。

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

低酸素レベルに対する細胞応答を調節する転写因子である低酸素誘導因子 (HIF) は、炎症プロセスの調節と組織ホメオスタシスの維持に関与することで注目を集めている。最も研究されている2つのHIF, HIF-1 α とHIF-2 α は、IBDの発症と進行に関与している。毒性因子には、食事成分、微生物代謝産物、汚染物質を含む広範囲の環境因子と内因性因子が含まれる。これらの因子は腸内の低酸素微小環境に深く影響し、それによってIBDの経過を悪化させ、大腸炎関連大腸癌の進行を促進する可能性がある。本総説では、IBDの最も懸念される転帰である腸線維症と大腸癌に焦点を当て、IBDの状況における毒性因子と低酸素シグナル伝達のための複雑な相互作用を検討し、分子、微小環境、および環境レベルでの低酸素シグナル伝達の調節を探求する。

[View article](#)

FORUM ARTICLE

Evidence evaluated by European Food Safety Authority does not support lowering the temporary tolerable daily intake for bisphenol A

Robyn L Prueitt and Julie E Goodman

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 2, April 2024, Pages 185–190,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad136>

欧州食品安全機関 (EFSA) は最近、ビスフェノールA (BPA) の耐容1日摂取量 (TDI) を0.2 ng/kg体重/日と算出した。EFSAの有害性評価レビュープロセスには、関連する研究の限られたサブセットに基づいていることなど、いくつかの問題がある。欧州のいくつかの規制当局を含む、EFSAのBPA評価草案に関する複数のパブリックコメントがこれらの問題を指摘したが、EFSAは最終評価においてこれらの問題に適切に対処しなかった。

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

BPAのTDIは、他の動物種では観察されていないマウスにおける中間免疫毒性エンドポイントに基づいている。それが下流の病理学的転帰の前駆事象であるという証拠はない。TDIは、2015年に設定されたEFSAのBPAの暫定TDI (t-TDI) を含め、世界中の機関によって設定されたBPAの安全用量の推定値よりも数桁低い。全体として、EFSAの有害性評価レビュープロセスは、ごく少数の質の低い動物実験に基づいてBPAの低用量影響が存在するという結論に至っている。この結論は、EFSAが考慮していない複数の質の高い研究を含み、2015年に設定されたt-TDIがヒトの健康を保護することと矛盾する入手可能な証拠全体によって支持されていない。

[View article](#)

COMPUTATIONAL TOXICOLOGY AND DATABASES

A systems toxicology approach for identification of disruptions in cholesterol homeostasis after aggregated exposure to mixtures of perfluorinated compounds in humans [Get access](#)

Joost Westerhout and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 2, April 2024, Pages 191–209,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae006>

パーフルオロアルキルおよびポリフルオロアルキル物質 (PFAS) は、様々な家庭および工業製品に使用されている。ヒトでは、ペルフルオロスルホン酸およびペルフルオロオクタン酸を含むPFASと心血管代謝リスク因子であるコレステロールとの間に正の関連が報告されている。動物研究は逆を示している。コレステロールに対するPFAS混合物の影響をよりよく理解するためには、ヒト中心のアプローチが必要である。ここでは、遺伝子中心のコレステロール生体動力学モデルを用いて、システム毒性学アプローチを記述する。公表データからのPFAS曝露 - 遺伝子発現関係をモデルに導入した。既存のPFAS生理学に基づく動力学モデルを肺と皮膚コンパートメントで拡張し、曝露 - 影響モデリングを可能にするためにコレステロールモデルと統合した。最終的なモデルは、以下からの生涯混合物曝露を反映するデータを移入した: 耐容週間摂取量; 環境; 高職業曝露 (スキーワックス、PFAS業界)。

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

結果は、低レベル曝露(耐容週間摂取量、環境)はコレステロールを変化させなかったことを示す。対照的に、職業曝露は明らかに内部PFAS曝露とコレステロールホメオスタシスの破壊をもたらし、疫学的観察とほぼ一致した。モデルの限界(例、ダイナミックレンジ、指向性)にもかかわらず、コレステロールホメオスタシスの変化は、疫学的研究ではこれまで知られていなかったが、スキークサで予測された。ここでは、脂質代謝を含む将来の研究がリスク評価を改善する可能性がある。

[View article](#) [Supplementary data](#)

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

EDITOR'S CHOICE

Obesogenic polystyrene microplastic exposures disrupt the gut-liver-adipose axis FREE

Jingjing Zhao and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 2, April 2024, Pages 210–220,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae013>

ポリマーの風化に由来する、またはこのサイズ範囲で合成されたマイクロプラスチック (MP) は、広範な環境汚染物質となり、水供給や食物連鎖に入り込んでいる。この認識にもかかわらず、MP摂取の健康影響についてはほとんど知られていない。我々は以前、ポリスチレン (PS) ビーズの摂取がマウスの腸内細菌異常、糖尿病および肥満と関連することを示した。消化管-肝臓-脂肪組織軸に対するPSの全身代謝効果をさらに評価するために、我々はC57BL/6Jマウスに通常の水または2サイズのPSビーズ (0.5および5 μm) を1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で含む水を与えた。13週後、我々は代謝と肝機能の指標を評価した。以前に観察したように、PS含有水を摂取したマウスは体重増加と脂肪膨張が促進された。我々はここで、これが脂肪F4/80+マクロファージの量の増加と関連していることを発見した。これらの曝露は非アルコール性脂肪肝疾患を引き起こさなかったが、肝臓:体重比の減少と肝臓ファルネソイドX受容体および肝臓X受容体シグナル伝達の増加と関連していた。

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

また、PSは肝臓コレステロールを増加させ、肝臓および盲腸の胆汁酸を変化させた。PSビーズを摂取し、ベリーのアントシアニンであるデルフィニジンで処理したマウスは、対照介入を受けたマウスと比較して、体重増加の減弱を示し、環状アデノシンーリン酸 (cAMP) およびペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) シグナル伝達経路のダウンレギュレーションも示した。本研究は、腸-肝臓-脂肪軸を混乱させ、核受容体シグナル伝達および中間代謝を変化させるPSの肥満誘発性の役割に焦点を当てる。食事介入は、PS摂取の代謝への悪影響を制限する可能性がある。

[View article](#) [Supplementary data](#)

GENETIC AND EPIGENETIC TOXICOLOGY

Circ0087385 promotes DNA damage in benzo(a)pyrene-induced lung cancer development by upregulating CYP1A1 [Get access](#)

Nan Zhang and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 2, April 2024, Pages 221–232,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae017>

環境中の遺伝毒性化学物質の増加は、エピジェネティックな変化を誘発することが示されている。しかし、化学発癌における遺伝学とエピジェネティクスの相互作用は、まだ完全には理解されていない。ここでは、典型的な有意な発癌物質であるベンゾ (a) ピレン (BaP) でヒト気管支上皮細胞を処理することにより、in vitroヒト肺発癌モデル (16HBE-T) を構築した。我々は、16HBE-Tとヒト肺癌細胞株、肺癌組織と肺癌患者の血清エキソソームに過剰発現する新規環状RNA, circ0087385を同定した。

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

BaP曝露後にアップレギュレートされたcirc0087385は、化学発癌の初期段階でDNA損傷を促進し、悪性形質転換細胞の細胞周期、増殖、アポトーシスに影響を与えた。circ0087385の過剰発現は、BaPの代謝活性化に重要なチトクロームP450 1A1 (CYP1A1) の発現を促進した。circ0087385またはCYP1A1を阻害すると、最終発癌物質であるベンゾ (a) ピレンジオールエポキシド (BPDE) とBPDE - DNA付加体のレベルが低下した。CYP1A1を阻害すると、circ0087385の高発現によって誘導されたDNA損傷が部分的に逆転し、BPDEとBPDE - DNA付加体のレベルが低下した。これらの知見は、化学物質のエピジェネティクスと遺伝毒性を理解するために重要な化学物質発癌におけるエピジェネティクスと遺伝学の間の相互作用に新しい洞察を提供する。

[View article](#) [Supplementary data](#)

IMMUNOTOXICOLOGY

The development and characterization of a CRISPR/Cas9-mediated PD-1 functional knockout rat as a tool to study idiosyncratic drug reactions [Get access](#)

Tiffany Cho and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 2, April 2024, Pages 233–245,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae003>

特異体質性薬物反応はまれであるが、薬物の既知の治療特性とは無関係な重篤な薬物有害反応であり、治療対象集団のごく一部にしか発現しない。動物モデルは、特異体質性薬物反応の機序研究を進める上で重要な役割を果たす。しかし、有用であるためには、臨床的にみられるものと類似性を有していなければならない。現在、哺乳類の遺伝的モデルとしてはマウスが支配的であるが、薬理学的研究の多くの分野ではラットが有利であり、その生理学的性質はより詳細に調べることができ、ヒトでみられるものにより近い。免疫学の分野では、これには自己免疫反応や糖尿病に対する感受性が含まれ、ラットはマウスに比べてヒトの病態をより正確に模倣している。

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

例えば、ネビラピンを経口投与すると、ヒトとラットでは免疫介在性の皮膚発疹が誘発されるが、マウスでは皮膚内でネビラピンの反応性代謝産物を形成するのに必要なスルホトランスフェラーゼが欠如しているために誘発されない。我々はCRISPRを介した遺伝子編集を用いて、エクソン2に天然リガンドと治療抗体ドメインを含むコアPD-1相互作用モチーフを含むIgG様エクトドメインの一部を欠失させたトランスジェニックラットの改変系を開発した。PD-1/PD-L1相互作用を仲介するのに重要なこの領域を除去すると、アモジアキンを投与した場合に免疫反応が亢進し、肝障害を引き起こす動物が得られた。

[View article](#) [Supplementary data](#)

NEUROTOXICOLOGY

Developmental exposure to pesticides that disrupt retinoic acid signaling causes persistent retinoid and behavioral dysfunction in zebrafish [Get access](#)

Andrew B Hawkey and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 2, April 2024, Pages 246–259,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae001>

発達初期の環境毒性物質への曝露は自閉症発症リスクに関与する可能性がある。様々な農薬はレチノイン酸 (RA) シグナル伝達に直接的な影響を及ぼし、RAシグナル伝達は神経発達において重要な役割を果たすため、これらの化合物は重複する有害転帰経路を介して発達神経毒性を引き起こす可能性がある。農薬が胎児期のレチノイド機能に及ぼす影響は、発達後期の神経行動障害に対応すると仮定されている。本研究では、ゼブラフィッシュの神経行動発達に対するRA作用農薬の影響を明らかにした。

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

ブプロフェジンとイマザリルは幼生の運動性試験において全般的な活動低下を引き起こし、クロロタロニルとエンドスルファンIはそれぞれ選択的な活動低下と活動亢進を引き起こした。ブプロフェジン、クロロタロニルとイマザリルでは、活動低下および/または新たな不安様行動が成人期にも持続し、ブプロフェジンはさらに成人期の社会的誘引反応を低下させた。エンドスルファンIは成人期の行動に有意な影響を及ぼさなかった。成体脳組織のqPCR解析を用いて、RA合成または異化遺伝子における治療誘発性の変化を観察し、RAホメオスタシスの持続的变化を示した。これらの変化は、発現の方向性およびホメオスタシス破壊の潜在的パターンに関して化合物特異的であった。結果は、RAシグナル伝達の破壊が成人期まで持続する可能性を示唆し、初期のライフステージ曝露後の代償機構を示す可能性がある。本研究は、RAシグナル伝達を阻害する環境毒性物質への初期発生曝露が、確立されたゼブラフィッシュ行動モデルにおいて短期および長期の行動破壊を引き起こすことを示し、RA有害転帰経路の意味を拡張し、観察された影響が根底にあるホメオスタシス効果の性質に対応する可能性を示す。

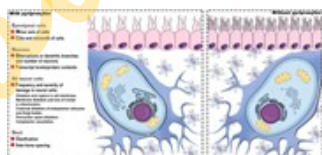
[View article](#) [Supplementary data](#)

Developmental toxicity of pyriproxyfen induces changes in the ultrastructure of neural cells and in the process of skull ossification [Get access](#)

Maico Roberto Luckmann and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 2, April 2024, Pages 260–272,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae009>



Text

Graphical

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

飲料水中のピリプロキシフェン (PPF) の使用は、小頭症の症例との関連を含む、胚の神経発達に対する損傷と関連するいくつかの研究がある。しかし、胚の神経細胞および頭蓋骨形成への影響は不明である。本研究は、PPFが脳細胞の構造および超微細構造に及ぼす影響と、胚発生中の頭蓋骨形成プロセスに及ぼす影響を調べることを目的とした。実験モデルとしてニワトリ胚を用い、0.01および10 mg/LのPPFに曝露した。その結果、PPFは上皮細胞の絨毛および微絨毛の減少、神経細胞のミトコンドリア、小胞体、ゴルジ体および細胞膜の損傷などの顕著な超微細構造変化をもたらすことが示された。前脳と中脳の間の変化の頻度およびこれらの細胞損傷の程度は同様であった。PPFはニューロンの分化に特異的なfox3転写物レベルの減少、および成熟ニューロンと樹状枝に関連するNeuN蛋白質含量の減少を誘導した。PPFは、骨化領域の増加と骨間隔の減少によって証明されるように、頭蓋骨の骨化プロセスに影響を与えた。結論として、本研究は、NeuNとfox3発現の減少と同時に神経細胞の微細構造損傷を誘導することによって、神経発達過程に影響を与えるPPFの能力を強調する。この有害な影響は、頭蓋骨骨化の欠損と相まって、脳の適切な成長と発達を妨げる可能性がある。

[View article](#) [Supplementary data](#)

ORGAN SPECIFIC TOXICOLOGY

EDITOR'S CHOICE

Comparative cardiotoxicity assessment of bisphenol chemicals and estradiol using human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes

Blake L Cooper and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 2, April 2024, Pages 273–287,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae015>

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More can be found in our [Cookie Policy](#).

ビスフェノールA (BPA) は、一般消費者および医療用プラスチックの製造に一般的に使用されている。健康上の懸念から、毒性プロファイルの包括的な理解なしに、ビスフェノールS (BPS) およびビスフェノールF (BPF) を含むBPA代替物が組み込まれている。以前の研究は、ビスフェノール化学物質が 17β -エストラジオール (E2) と同様の様式で心臓電気生理学を攪乱することを示唆している。ヒト人工多能性幹細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CM) を用いて、E2の効果をBPA, BPF, およびBPSと比較することを目的とした。微小電極アレイ (MEA) 技術および生細胞蛍光イメージングを用いて心臓パラメータを評価した。心臓指標は、ナノモル濃度 (1–1000 nM) のE2, BPA, BPF, またはBPSへの曝露後も比較的安定していた。より高いマイクロモル濃度では、化学物質曝露は脱分極スパイク振幅を減少させ、場電位、活動電位持続時間、およびカルシウム過渡持続時間を短縮した ($E2 \geq BPA \geq BPF \gg BPS$)。心筋細胞生理は、BPSによってほとんど乱されなかった。BPA誘導作用は、L型カルシウムチャンネル (LTCC) 拮抗薬またはE2との同時投与で増強され、LTCC作動薬またはエストロゲン受容体 α 拮抗薬との同時投与で減少した。E2誘導作用は、LTCC拮抗薬との同時投与で増強されなかった。観察されたE2とBPAの心臓作用は類似していたが、いくつかの明確な違いは、これらの化学物質が (部分的に) 異なるメカニズムを介して作用することを示唆する。hiPSC-CMは心毒性化学物質をスクリーニングするための有用なモデルであるが、記述された知見は、より複雑なex vivoおよび/またはin vivoモデルを用いて検証されるべきである。

[View article](#) [Supplementary data](#)

Exploring the effects of topoisomerase II inhibitor XK469 on anthracycline cardiotoxicity and DNA damage

Veronika Keresteš and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 2, April 2024, Pages 288–302,

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae008>

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More information can be found in our [Cookie Policy](#).

ドキソルビシン (Adriamycin)、ダウノルビシン、エピルビシンなどのアントラサイクリン系薬物は、古典的抗癌化学療法において最も効果的な薬物の1つである。しかし、心毒性が臨床使用の主な制限である。トポイソメラーゼII β は、心筋細胞におけるアントラサイクリン系薬物の有力な標的として最近同定された。我々は、トポイソメラーゼII β 選択薬XK469の潜在的な心保護作用を検討し、いくつかの新規アナログをデザインした。我々の実験では、XK469は、分離した心筋細胞とHL-60において、トポイソメラーゼII共有結合複合体を誘導せず、 α と β の両方のトポイソメラーゼアイソフォームを阻害したが、トポイソメラーゼIIのプロテアソーム分解を誘導した。XK469の心保護作用をラット新生児心筋細胞で検討したところ、臨床的に承認された唯一の心保護薬であるデクスラゾキサン (ICRF-187) が有効であった。当初、XK469は心筋細胞におけるダウノルビシン誘発毒性とp53リン酸化を抑制した。しかし、それはH2AXのリン酸化を部分的にしか抑制せず、コメットアッセイで測定したDNA損傷には影響しなかった。また、HL-60白血病細胞におけるダウノルビシンの抗増殖作用も損なわなかった。in vivoでの心臓保護能を評価するためにウサギに投与した場合、XK469は急性または慢性設定のいずれにおいてもダウノルビシン誘発心臓毒性を抑制できなかった。その後のin vitro解析では、ラット新生児心筋細胞のXK469への長期連続曝露が有意な毒性をもたらすことを見出した。結論として、本研究は心筋細胞における臨床的に適切な用量でのXK469およびダウノルビシンとの併用の効果に関する重要な証拠を提供する。その有望な特性にもかかわらず、長期治療およびin vivo実験ではその心臓保護能は確認されていない。

[View article](#) [Supplementary data](#)

Chronic arsenic exposure affects stromal cells and signaling in the small intestine in a sex-specific manner Get access

Scott W. Montrella and others

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More can be found in our [Cookie Policy](#).

心血管毒性は、前臨床および臨床薬剤開発における消耗のより一般的な原因の1つである。前臨床心血管安全性評価には、臨床試験開始後のみ現れる心血管毒性の発生率を低下させるために、継続的にレビューされ、改善されている多数のin vitroおよびin vivoエンドポイントが含まれる。注目すべき前臨床毒性の例は、血管拡張薬の過剰な薬理作用または陽性変力作用/血管拡張性オフターゲット薬物効果によって誘発されるイヌの左心室乳頭筋の壊死である。細胞内キナーゼを標的とする2つの異なる低分子阻害剤、化合物Aと化合物Bは、2週間の用量範囲設定と4週間の毒性試験でプロファイルされた。血清心筋トロポニン (cTnI) は、各キナーゼ阻害剤の単回投与後、2週間および4週間の反復投与試験後に評価された。各阻害剤による血行動態(心拍数、血圧、左室収縮性)および心電図(QTcV, PR, QRS間隔)エンドポイントに対する急性作用は、麻酔したイヌ心臓血管モデルで評価された。線維症の有無にかかわらず、イヌで心血管変性/壊死が観察され、反復投与毒性試験で血清cTnIの増加と関連した。毒性学的評価で使用された同じ用量で、両キナーゼ阻害剤は心拍数、左室収縮性および心拍出量の持続的な増加と平均動脈圧の低下をもたらした。これら2つのキナーゼ阻害剤に関連する心臓病理所見は、心臓トロポニンの上昇だけでなく、血行動態の変化にも関連しており、心血管安全性評価における生理学的 - 毒性学的相互作用の関連の重要性が強調された。

[View article](#) [Supplementary data](#)

Preclinical cardiovascular safety assessment of pharmacology-toxicology relationship for a set of novel kinase inhibitors [Get access](#)

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More can be found in our [Cookie Policy](#).

急性腎障害 (AKI) はアセトアミノフェン (APAP) 過量投与患者における一般的な合併症であり、予後に悪影響を及ぼす可能性がある。残念ながら、APAP肝毒性治療の標準治療であるN-アセチルシステインはAPAP誘発AKIを予防しない。我々は以前にAPAPの腎代謝を示し、APAP誘発腎毒性を予防する治療選択肢としてホメピゾール (4-メチルピラゾール、4 P)を同定した。しかし、腎臓にはいくつかの機能的に異なる領域があり、腎反応に対するAPAPの用量依存性効果およびAPAP代謝の領域特異性は不明である。本研究では、300–1200 mg/kgのAPAPを投与したC BL/マウスと質量分析イメージング (SI)を用いてこれらの側面を調べ、APAP代謝と4 Pの効果に関連する空間的手がかりを得た。腎臓におけるAPAP代謝と非酸化代謝産物 (APAP-cSH、APAP-C S およびAPAP-NAC) および酸化代謝産物 (APAP-cL CおよびAPAP-S LF)の生成が用量依存的に増加した。このことはSIでも再現され、APAPの過量投与は腎臓の髄質内にAPAPとAPAP-cL Cを、髄質外にAPAP-C Sを蓄積させることが明らかになった。APAP-cSH, APAP-NAC, APAP-S LFは主に髄質外部と皮質に局在し、そこではC P2E1の発現が明らかであった。興味深いことに、APAPは腎臓皮質内で酸化型cSHの増加とともに還元型cSHの再分布も誘導した。4 Pは腎組織切片におけるAPAP代謝産物の形成におけるこれらの領域特異的変動を改善した。結論として、APAP代謝は腎臓内で明確な領域分布を有し、その理解はAPAP誘発腎毒性の下流機構への洞察を提供する。

[View article](#)

Spatial analysis of renal acetaminophen metabolism and its modulation by 4-methylpyrazole with DESI mass spectrometry imaging Get access

Jephthe Yao Akakpo and others

Toxicological Sciences, Volume 198, Issue 2, April 2024, Pages 328–346,
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfae011>

急性腎障害 (AKI) はアセトアミノフェン (APAP) 過剰投与患者における一般的な合併症であり、予後に悪影響を及ぼす可能性がある。残念ながら、APAP肝毒性治療の標準治療であるN-アセチルシステインはAPAP誘発AKIを予防しない。我々は以前、APAP誘発腎毒性を予防する治療選択肢としてAPAPとidentified fomepizole (4-メチルピラゾール、4MP)の腎代謝を示した。しかし、腎臓にはいくつかの機能的に異なる領域があり、腎反応に対するAPAPの用量依存的なeffectおよびAPAP代謝の領域特異的なfidelityは不明である。本研究では、APAP代謝と4MPのeffectに関連する空間の手がかりを提供するために、300–1200 mg/kgのAPAPを投与したCBL/Jマウスと質量分析イメージング (MSI) を用いてこれらの側面を調べた。我々は腎臓におけるAPAP代謝と非酸化的代謝産物(APAP-GSH、APAP-CYS、およびAPAP-NAC)および酸化的代謝産物(APAP-GLUCおよびAPAP-SULF)の生成が用量依存的に増加することを明らかにした。これはMSIでも再現され、APAPの過量投与が腎臓の髄質の内側にAPAPとAPAP-GLUCを、髄質の外側にAPAP-CYSを蓄積させることを明らかにした。APAP-GSH, APAP-NAC, APAP-SULFは主に髄質の外側と皮質に局在し、そこではCYP2E1の発現が明らかであった。興味深いことに、APAPは腎臓皮質内で酸化型GSHの増加とともに還元型GSHの再分布も誘導した。4MPは腎組織切片におけるAPAP代謝産物の形成におけるこれらの領域特異的fidelity変異を改善した。結論として、APAP代謝は腎臓内で明確な領域分布を有し、その理解はAPAP誘発腎毒性の下流機構への洞察を提供する。

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More can be found in our [Cookie Policy](#).

Mirai Translate AEIC Trial

Oxford University Press uses cookies to enhance your experience on our website. By selecting you are agreeing to our use of cookies. You can change your cookie settings at any time. More can be found in our [Cookie Policy](#).